

精神病発症リスク状態の臨床転帰と脳形態異常に関する研究

著者	小原 千佳
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3469号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00097106

(書式12)

氏 名	おばら ちか 小原 千佳
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	精神病発症リスク状態の臨床転帰と脳形態異常に関する研究
論文審査委員	主査 教授 松岡 洋夫 教授 荒井 啓行 教授 齋藤 秀光

論 文 内 容 要 旨

研究背景：統合失調症をはじめとする精神病性障害を、顕在発症するリスクが高い精神状態である at-risk mental state (ARMS) として同定し、精神病の発症予防や効果的な介入を目指す研究が、過去 20 年間に渡り盛んに行われてきた。これまでの研究は精神病への移行率を中心に検討が進んできたが、近年 ARMS の約 7 割は中長期的に精神病に移行せず経過することが報告された。さらにこの非移行例においても、閾値下精神病症状 (Attenuated Psychotic Symptoms: APS) が持続したり、社会機能が低下したまま経過する例が一定数存在することが明らかになり、ARMS の多様な経過や病態の異種性を考慮した介入支援が必要とされている。しかし、ARMS の精神病への移行や、臨床・機能転帰を予測する生物学的指標については不明な点が多い。

目的：ARMS の精神病への移行や、ARMS の非移行例の多様な転帰の関連する灰白質体積変化を明らかにする。

方法：対象 ARMS 47 名のうち、6 か月時は 40 名、12 か月時は 37 名、24 か月時は 25 名が追跡可能であり、各時期において精神病の移行の有無により移行群と非移行群との 2 群に分類した。さらに 12 か月時の ARMS の非移行例 32 名について、12 か月時の APS の有無によって、APS を認める群 (APS 群) と認めない群 (非 APS 群) に分類した。さらに、12 か月時における社会機能の程度によって、社会機能の高い群 (高機能群) と低い群 (低機能群) に分類した。ベースライン時点で撮像した MRI (T1 強調画像) を用いて、全脳の形態学的解析を探索的に行う voxel-based morphometry (VBM 法) により、各 2 群間の灰白質体積を比較した。

結果：多重比較による補正を行ったところ、移行群と非移行群の比較では、12 か月時における移行群は非移行群に対して、左の楔部から舌状回を含む領域の灰白質体積が小さく、6 か月時、24 か月時の比較では有意差を認めなかった。低機能群は高機能群に対して右の中心前回から中心後回にかけての領域の灰白質体積が小さかったが、APS 群と非 APS の比較において有意差は認めなかった。

考察：本研究ではベースラインの左楔部から舌状回の灰白質体積が小さく、12 か月時 ARMS の精神病の移行に関連していた。楔部や舌状回は統合失調症において灰白質体積が小さい報告されており、本研究の ARMS では顕在発症前の時点でこれらの病態が既に存在していたことが示唆された。また、6 ヶ月時点の分類では、非移行群に偽陰性例が含まれていた可能性や、24 か月

(書式12)

時の分類では、ベースラインの評価は長期的な経過中に起こる脳構造上の変化を反映することが出来なかった可能性がある。また、非移行例において、ベースライン時の右の中心前回から中心後回にかけての灰白質体積が小さく、追跡12か月時の社会機能低下に関連していた。一方で、非移行群におけるAPSの持続とベースラインでの灰白質体積との間には関連は示されなかった。ARMSは精神病への移行のみが問題になるのではなく、ARMSの非移行例にとってもAPSの持続や社会機能の低下などが問題となる異種性に富む病態を持つ。よって、精神病に移行するか否かという次元だけではなく、症状面や機能面などの複数の次元における予後指標を検討していく必要がある。MRI等の神経画像測定は、臨床応用という点では現時点ではまだ限界もあるが、神経画像以外の様々なリスク因子の評価を組み合わせることにより、予後を予測する精度を高めていくことは、近い将来に可能なことであると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 精神病発症リスク状態の臨床転帰と脳形態異常に関する研究.....

所属専攻・分野名 医科学専攻・精神神経学分野.....

学籍番号 B2MD5023 氏名 小原 千佳.....

過去 20 年、統合失調症をはじめとする精神病性障害の顕在発症するリスクが高い精神状態（At-Risk Mental State、ARMS）の研究が進展し、精神病の発症予防や効果的な早期介入が可能となってきた。しかし、現在、国際的に定義されている ARMS の過半数は精神病に移行せず、回復、閾値下精神病症状（Attenuated Psychotic Symptoms: APS）の持続、他の精神疾患への移行など、ARMS 自体は異種的な多能性の状態と考えられている。したがって、ARMS の臨床的、機能的転帰を予測する生物学的指標を同定することがこの領域の大きな課題である。

ARMS での生物学的指標として脳機能や脳構造の変化が有力視されており、そこで本研究では ARMS の転帰と脳灰白質体積の関係を明らかにすることを目的とした。当科の早期精神病の専門外来に通院中の患者で ARMS と診断された 47 名を対象に 6 ヶ月（40 名）、12 ヶ月（37 名）、24 ヶ月（25 名）時点での精神病移行の有無により移行群と非移行群に分類した。さらに 12 ヶ月時の ARMS の精神病非移行例 32 名について、12 ヶ月時の APS の有無によって APS 群と非 APS 群に、また、12 ヶ月時における社会機能の高い群（高機能群）と低い群（低機能群）に分類した。ベースライン時点で撮像した MRI（T1 強調画像）を用いて、voxel-based morphometry（VBM 法）により、各群間の灰白質体積を比較した。本研究は東北大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て行われた。

12 ヶ月時における移行群は非移行群に対して、左の楔部から舌状回を含む領域の灰白質体積が小さく転帰予測に有用であった。しかし、6 ヶ月時と 24 ヶ月時の比較では有意差を認めず、その臨床的有用性に関しては限界も認められた。また、低機能群は高機能群に対して右の中心前回から中心後回にかけて灰白質体積が小さかったが、非移行群での APS の有無の比較では有意差は認めなかった。以上より、ARMS は精神病への移行のみが問題になるのではなく、ARMS の非移行例でも APS の持続や社会機能の低下などが問題となり、精神病に移行するか否かという次元だけではなく、症状面や機能面などの複数の次元における予後指標を検討していく必要性を明らかにした。MRI 等の神経画像測定は、臨床応用という点では現時点ではまだ限界もあるが、神経画像以外の様々なリスク因子の評価を組み合わせることにより、予後を予測する精度を高めていくことが今後の課題である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。